

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
7 septembre 2001 (07.09.2001)

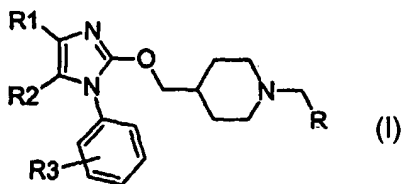
PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/64631 A2

- (51) Classification internationale des brevets⁷ : C07D (74) Mandataire : KUGEL, Dominique; Sanofi-Synthelabo, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR01/00591 (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Date de dépôt international : 28 février 2001 (28.02.2001)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 00/02596 1 mars 2000 (01.03.2000) FR (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : COURTE-MANCHE, Gilles [FR/FR]; Résidence du Grand Arbre, Bât. C, Apt. 219, 115-119, rue de Malabry, F-92350 Le Plessis Robinson (FR). CRESPIN, Olivier [FR/FR]; 8, rue les Châteaux Brûloirs, F-95000 Cergy (FR). PASCAL, Cécile [FR/FR]; 1, résidence les Hauts de Villebon, F-91140 Villebon sur Yvette (FR).
- Publiée :
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: POLYFLUOROALKYLIMIDAZOLE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATION

(54) Titre : DERIVES DE POLYFLUOROALKYLIMIDAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



alkyl, amino; O-(C₁-C₂ alkyl)-NH₂, SO₂NH₂ or hydroxymethyl group; and their salts, N-oxides and hydrates. The invention has therapeutic applications.

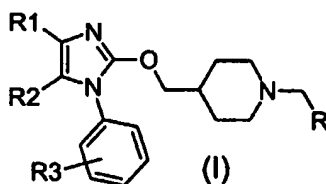
(57) Abrégé : Composés de formule générale (I), dans laquelle R1 est un groupe de formule C_nH_xF_y où n = 1 ou 2, x = 0 à 3, y = 1 à 5 et x+y = 2n+1 et R2 représente un hydrogène, un groupe C₁₋₄ alkyle ou un atome d'halogène, R représente un groupe C₂₋₄ alkényle, phényle, naphthyle, thiényl, furyl, pyrrolyl, pyridyl, imidazolyle ou thiazolyle, éventuellement substitué par un, deux ou trois groupes R4; R3, présent une, deux ou trois fois sur le phényle, et R4 représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁₋₄ alkyle, hydroxy, C₁₋₄ alcoxy, cyano, nitro, perfluoro-C₁₋₂ alkyle, amino, O-(C₁₋₂alkyl)-NH₂, SO₂NH₂ ou hydroxyméthyle, ainsi que leurs sels, N-oxydes et hydrates. Application en thérapeutique.

WO 01/64631 A2

Dérivés de polyfluoroalkylimidazole. leur préparation et leur application en thérapeutique

La présente invention a pour objet des dérivés de polyfluoroalkylimidazole leur
5 préparation et leur utilisation en thérapeutique.

En conséquence la présente invention a pour premier objet un composé de
formule générale (I) :



10

dans laquelle, R1 est un groupe de formule $C_nH_xF_y$ où
 $n = 1$ ou 2 , $x = 0$ à 3 , $y = 1$ à 5 et $x+y = 2n+1$ et

R2 représente un hydrogène, un groupe C_{1-4} alkyle ou un atome d'halogène,
15 R représente un groupe C_{2-4} alkényle, phényle, naphtyle, thiényle, furyle,
pyrrolyle, pyridyle, imidazolyle ou thiazolyle, éventuellement substitué par un,
deux ou trois groupes R4 ;

R3, présent une, deux ou trois fois sur le phényl, et R4 représentent,
indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un atome
20 d'halogène, un groupe C_{1-4} alkyle, hydroxy, C_{1-4} alcoxy, cyano, nitro, perfluoro-
 C_{1-2} alkyle, amino, $O-(C_{1-2} \text{ alkyl})-NH_2$, SO_2NH_2 ou hydroxyméthyle,
et ses sels, N-oxydes et hydrates.

La demande de brevet WO99/25710 divulgue des composés de formule (I)
25 dans laquelle R1 et R2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un
hydrogène, un groupe C_{1-6} alkyle, ou ensemble forment un groupe
polyméthylène $-(CH_2)_n-$, n pouvant prendre les valeurs de 3 à 6, comme
antagonistes des récepteurs muscariniques M3 et sérotoninergiques 5-HT₄.

30 Or il a été constaté que les composés de la présente invention, dans lesquels
R1 représente un groupe alkyle polyfluoré, manifestent une affinité supérieure
pour les récepteurs précités. D'autre part, ils présentent une inertie accrue
face aux mécanismes métaboliques oxydatifs par les microsomes.

Les composés préférés selon la présente invention sont les composés pour lesquels :

- * R2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène et/ou
- * R3 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un hydroxy ou un groupe
- 5 C₁₋₄ alkoxy de préférence C₁₋₂ alkoxy et/ou
- * R4 représente un atome d'hydrogène, un hydroxy, C₁₋₄ alkyle de préférence C₁₋₂ alkyle, ou un groupe C₁₋₄ alkoxy de préférence C₁₋₂ alkoxy.

- Parmi ceux-ci, les composés particulièrement préférés sont ceux pour lesquels
- 10 R1 représente un CF₃, CF₂H ou C₂F₅, plus particulièrement un CF₃ ou CF₂H.

A titre d'exemple les composés préférés sont donnés dans les tableaux qui suivent. Toutefois, on peut citer plus particulièrement les composés suivants :

- 1-(phénylméthyl)-4-[[[1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridine;
- 15 1-[(3-méthoxyphényl)méthyl]-4-[[[1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl] pipéridine;
- 3-[[4-[[[1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 20 4-[[[1-(2-fluorophényl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 4-[[[1-(2-fluorophényl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-[(3-méthoxyphényl)méthyl]pipéridine;
- 3-[[4-[[[1-(2-fluorophényl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 25 1-[(3-méthoxyphényl)méthyl]-4-[[[1-(3-méthoxyphényl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridine;
- 3-[2-[[1-[(3-hydroxyphényl)méthyl]pipéridin-4-yl]méthoxy]-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-1-yl]phénol;
- 30 4-[[[1-(3-méthoxyphényl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 3-[2-[[1-(phénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthoxy]-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-1-yl]phénol;
- 3-[[4-[[[5-chloro-1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 35 3-[[4-[[[5-chloro-1-(2-fluorophényl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;

- 4-[[[5-chloro-1-(2-fluorophényl)-4-trifluorométhyl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 3-[5-chloro-2-[[1-(phénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthoxy]-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-1-yl]phénol;
- 5 3-[5-chloro-2-[[1-[(3-hydroxyphényl)méthyl]pipéridin-4-yl]méthoxy]-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-1-yl]phénol;
- 4-[[[4-(pentafluoroéthyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 4-[[[4-(difluorométhyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 10 4-[[[4-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 3-[4-[[[4-(difluorométhyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 15 4-[[[5-chloro-1-phényl-4-trifluorométhyl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 3-[4-[[[4-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(2-fluorophénylméthyl)pipéridine;
- 20 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(4-fluorophénylméthyl)pipéridine;
- 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(3-méthylphénylméthyl)pipéridine;
- 25 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(3-chlorophénylméthyl)pipéridine;
- 2-[4-[[[4-(trifluorométhyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 4-[4-[[[4-(trifluorométhyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 30 4-[[[4-(difluorométhyl)-1-(2-chlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(2-thiénylméthyl)pipéridine;
- 35 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(3-thiénylméthyl)pipéridine;
- 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(4-méthylpent-3-èn-1-yl)pipéridine; et

4-[[[4-(difluorométhyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(2-pyridinylméthyl)pipéridine.

Encore plus particulièrement, les composés préférés sont :

- 5 1-(phénylméthyl)-4-[[[1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]pipéridine;
- 3-[[4-[[[1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 4-[[[1-(2-fluorophényl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-
- 10 (phénylméthyl)pipéridine;
- 3-[[4-[[[1-(2-fluorophényl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 3-[2-[[1-[(3-hydroxyphényl)méthyl]pipéridin-4-yl]méthoxy]-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-1-yl]phénol;
- 15 3-[[4-[[[5-chloro-1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 3-[[4-[[[5-chloro-1-(2-fluorophényl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 4-[[[4-(difluorométhyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-
- 20 (phénylméthyl)pipéridine;
- 4-[[[4-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 3-[4-[[[4-(difluorométhyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 25 4-[[[5-chloro-1-phényl-4-trifluorométhyl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 3-[4-[[[4-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 4-[4-[[[4-(trifluorométhyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]pipéridin-1-
- 30 yl]méthyl]phénol;
- 4-[[[4-(difluorométhyl)-1-(2-chlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(2-thiénylméthyl)pipéridine;
- 35 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(3-thiénylméthyl)pipéridine;
- 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(4-méthylpent-3-èn-1-yl)pipéridine; et

4-[[[4-(difluorométhyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(2-pyridinylméthyl)pipéridine.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- 5 - C_{1-z} (ou C_{2-z}), où z peut prendre les valeurs de 2 à 4, une chaîne carbonée pouvant avoir de 1 ou 2 à z atomes de carbone,
- alkyle, un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié; par exemple, un groupe C₁₋₄ alkyle représente une chaîne carbonée de 1 à 4 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle,
- 10 butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, de préférence un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle,
- alkényle, un groupe aliphatique mono ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant de préférence 1 ou 2 insaturations éthyléniques,
- perfluoroalkyle, un alkyle dont tous les hydrogènes ont été substitués par des
- 15 fluors, par exemple CF₃,
- polyfluoroalkyle, un alkyle dont une partie des hydrogènes a été substituée par des fluors, par exemple CF₂H,
- C_nH_xF_y, avec un n, x et y tels que définis ci-dessus, un perfluoroalkyle ou polyfluoroalkyle, tel que, par exemple, -CF₃, -CF₂H, -CH₂F, -CF₂CF₃,
- 20 -CFHCF₃, ...
- alcoxy, un groupe alkyloxy à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée, et
- atome d'halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iode.

On entend par groupe partant, un groupe pouvant être facilement clivé d'une

25 molécule, avec départ d'une paire électronique, par rupture d'une liaison hétérolytique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes, ou un groupe hydroxy activé tel qu'un mésyle, tosyle, triflate, acétyle, ...etc. Des exemples de groupes

30 partants ainsi que des références de préparation sont données dans « Advanced Organic Chemistry », J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p 310-316.

On entend par groupe protecteur, un groupement permettant d'empêcher la

35 réactivité d'une fonction ou position, lors d'une réaction chimique pouvant l'affecter, et qui restitue la molécule après clivage selon des méthodes connues de l'homme du métier. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que les méthodes de protection et déprotection sont données, entre autres, dans

Protective groups in Organic Synthesis, Greene et al., 2nd Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York)..

- On entend par groupe fonctionnel, un groupement pouvant être oxydé, réduit, substitué, alkylé, désalkylé ou subir toute autre transformation classique de chimie organique. Ces réactions de transformation fonctionnelle peuvent être réalisées par des méthodes classiques connues de l'homme du métier pour donner d'autres composés. De tels groupes sont par exemple R3 et R4.
- 10 Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs carbones asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères.
- Ces énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.
- 15 Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de base libre ou de sels d'addition à des acides, qui font également partie de l'invention. Ces sels, selon la présente invention, comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation
- 20 convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide tartrique, un acide dibenzoyltartrique, un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment des sels physiologiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le citrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate,
- 25 le maléate, le fumarate, le pamoate, le 2-naphtalènesulfonate, le paratoluènesulfonate. Même si les sels pharmaceutiquement acceptables sont préférés, les autres sels font partie de la présente invention. Ces sels peuvent être préparés, selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple, par réaction du composé de formule (I) sous forme de base avec l'acide dans un
- 30 solvant approprié, tel qu'une solution alcoolique ou un solvant organique, puis séparation du milieu qui le contient par évaporation du solvant ou par filtration.
- Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter également sous forme de dérivés N-oxydes qui font partie de la présente invention. Ces dérivés
- 35 sont obtenus par réaction d'oxydation du composé de formule (I) selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Les composés de l'invention peuvent se présenter sous forme de tautomères qui font partie de l'invention, un tel exemple sont les formes pyridinone et hydroxypyridine.

- 5 La présente invention a pour second objet des procédés de préparation des composés de formule (I).

Ainsi, ces composés peuvent être préparés par des procédés, illustrés dans les schémas qui suivent, dont les conditions opératoires sont classiques pour
10 l'homme du métier.

Selon le schéma 1, la phénylthiourée (II) est transformée en isothiuronium (III) par la méthode décrite par J.N. Baxter dans J. Chem. Soc., 1956, 663 par action d'iodométhane dans un solvant tel que l'acétone ou l'éthanol, de préférence au reflux de ce dernier. L'isothiuronium est mis ensuite en réaction avec une
15 bromocétone de formule (IV) dans un alcool tel que l'isopropanol et en présence d'une base telle que l'hydrogencarbonate de sodium, de préférence deux équivalents, pour conduire au mélange d'imidazoline (V) et d'imidazole (VI). Ce mélange est ensuite déshydraté selon des méthodes connues de l'homme de métier, par exemple par action d'acide paratoluènesulfonique (APTS) dans un solvant tel que le toluène à reflux pour donner le composé de formule (VI). Ce composé est oxydé selon des méthodes connues de l'homme de métier par exemple au moyen de peroxy monosulfate de potassium commercialisé sous le nom d'Oxone® en présence d'alumine humide, dans un solvant tel que le
20 chloroforme, à une température comprise entre 40 et 65°C, pour conduire à la sulfone (VII). Cette sulfone est ensuite couplée avec une hydroxyméthylpipéridine de formule (VIII) en milieu basique pour donner un composé de formule (I). La réaction peut être réalisée en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium ou de potassium dans un solvant tel que le diméthylformamide (DMF) ou la N-méthylpyrrolidone (NMP) à une température allant de -10°C à 20°C.
25

Les significations de R1, R2, R3 et R dans les composés de formule (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII) et (VIII) sont telles que définies pour les composés de formule
35 (I).

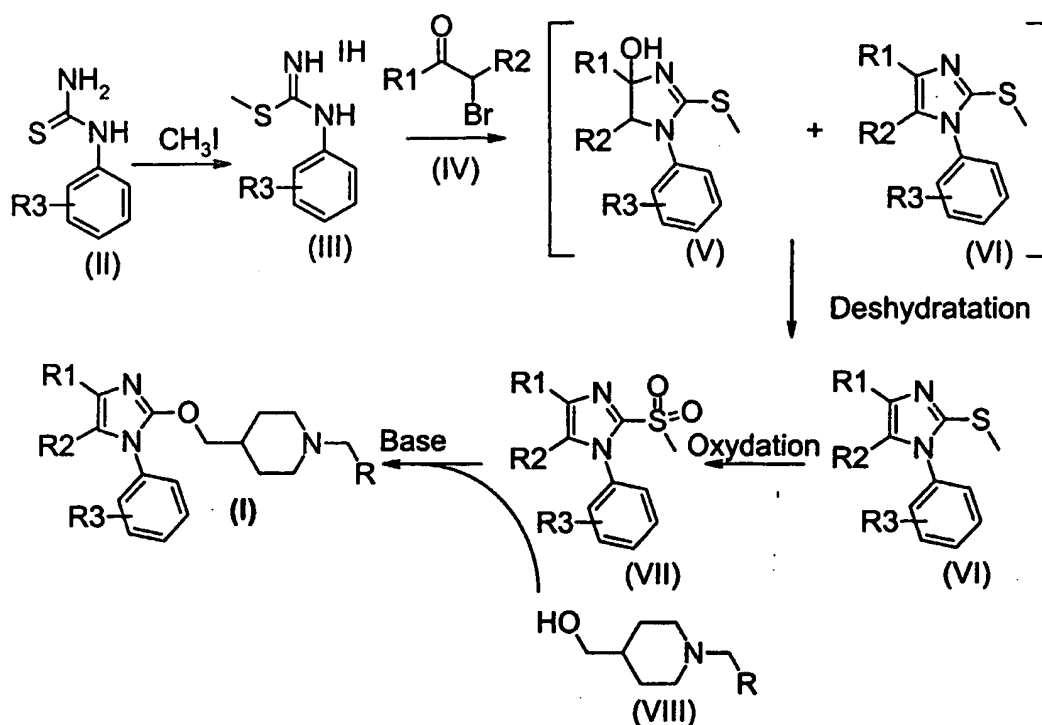


Schéma 1

- 5 Alternativement, les composés de formule (I), dans laquelle R1 représente un groupe $\text{HF}_2\text{C-}$, peuvent être obtenus comme indiqué dans le schéma 2.

L'isothiuronium (III) est mis en réaction avec le bromocétate (IX) pour lequel A est un groupe C_{1-4} alkyle, en présence d'une base telle que
 10 l'hydrogénocarbonate de sodium (2 eq.) dans un solvant tel que l'isopropanol, pour conduire à l'imidazole (X). La fonction ester de celui-ci est réduite en alcool, selon des méthodes connues de l'homme du métier par exemple, par action de l'hydruire mixte d'aluminium et de lithium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane THF, pour conduire au sulfure (XI) qui est oxydé par l'Oxone®
 15 en sulfone (XII) selon les conditions décrites précédemment. La fonction alcool de ce dernier est à son tour oxydée en aldéhyde (XIII). La réaction d'oxydation peut être réalisée selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple au moyen d'oxyde de manganèse activé dans un solvant tel que le chloroforme ou le dichlorométhane. L'aldéhyde est alors mis en réaction avec du
 20 trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST) pour conduire au dérivé polyfluoroalkyle (XIV). Enfin, comme dans le schéma 1, le dérivé (XIV) est mis

en réaction avec la 4-hydroxyméthylpipéridine (VIII), pour conduire aux composés de formule (I).

Les significations de R1, R2, R3 et R dans les composés de formule (III), (IV), (X), (XI), (XII), (XIII) et (XIV) sont telles que définies pour les composés de

5 formule (I).

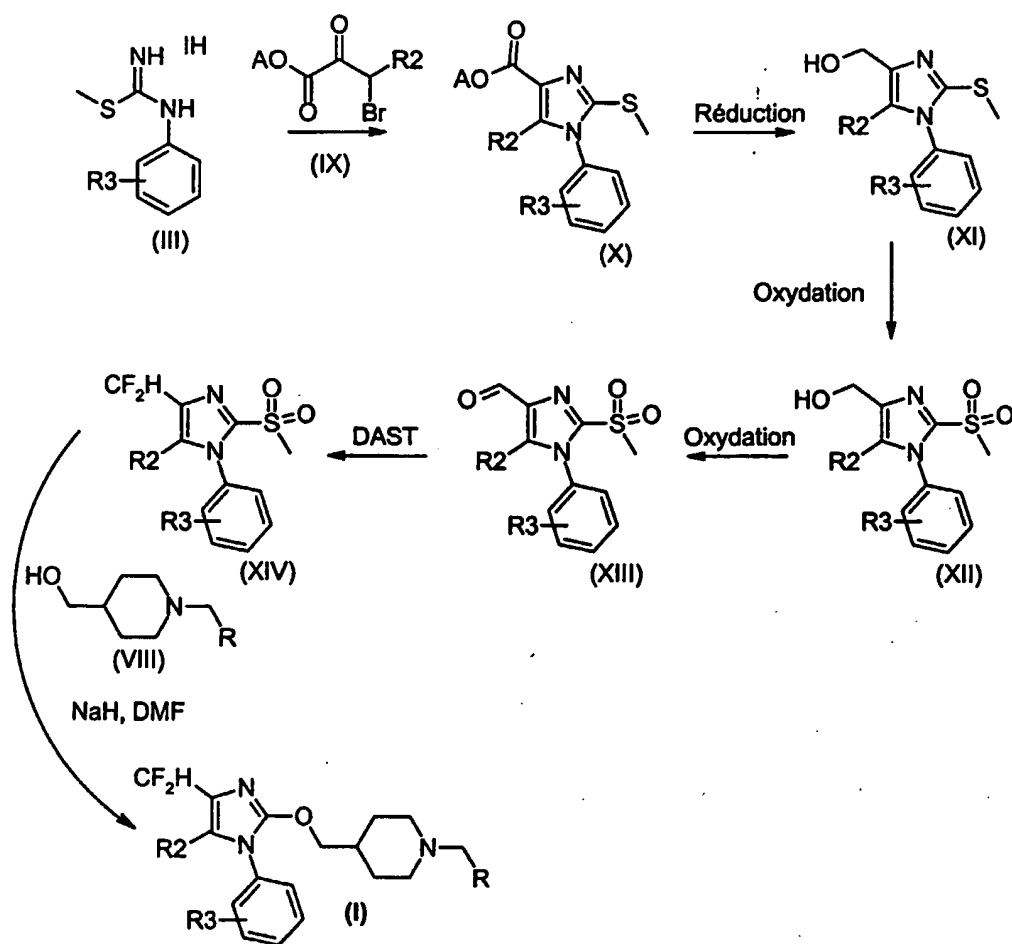


Schéma 2

10

Alternativement, les composés de formule (I), dans laquelle R2 représente un atome d'hydrogène, peuvent être modifiés selon le schéma 3 pour donner d'autres composés de formule (I) dans laquelle R2 est un halogène. Selon ce schéma, un composé de formule (I, R2 = H) est mis en réaction avec une N-halosuccinimide (NXS) pour laquelle X est un halogène, de préférence un chlore ou un brome, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou l'acétonitrile pour conduire à un dérivé de formule (I, R2 = X).

15

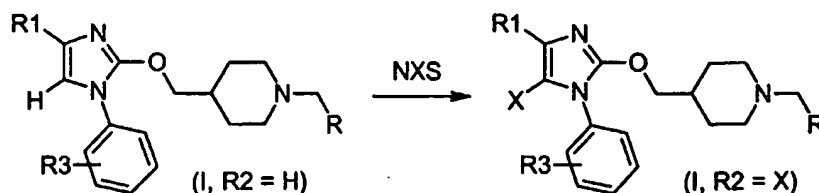


Schéma 3

5 D'autre part, les composés de formule (I), pour lesquels R est un phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements électrodonneurs tel que des méthoxy, peuvent être débenzylés puis resubstitués pour donner d'autres composés de formule (I) dans laquelle R est un phényle substitué par un
10 autre groupe R4 tel que défini pour les composés de formule (I). La réaction de débenzylation peut être réalisée selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple, par action de l'hydrogène en présence d'un catalyseur palladié, pour conduire aux dérivés de formule (XV), selon le schéma 4. Les composés de formule (XV) peuvent être ensuite substitués, selon des méthodes
15 connues de l'homme du métier, par exemple, par action d'un composé de formule RCH_2Y , dans laquelle Y représente un groupe partant, de préférence un halogène, et R est tel que défini ci-dessus, en présence d'une amine acceptrice de proton, telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine, ou d'une base minérale telle que le carbonate de potassium et dans des solvants tels que
20 l'éthanol, le diméthylformamide (DMF) ou le toluène, ou bien par amination réductrice au moyen d'un aldéhyde de formule $RCHO$ dans laquelle R est tel que défini ci-dessus, en présence d'acide chlorhydrique et d'un réducteur tel le borohydrure de sodium, cyanoborohydrure de sodium, triacétoxyborohydrure de sodium, ou un complexe borane-amine, et dans le méthanol ou l'éthanol, pour
25 conduire à de nouveaux composés de formule (I).

Les significations de R1, R2 et R3 des composés (I) et (XV) du schéma 4 sont telles que définies précédemment pour les composés de formule (I).

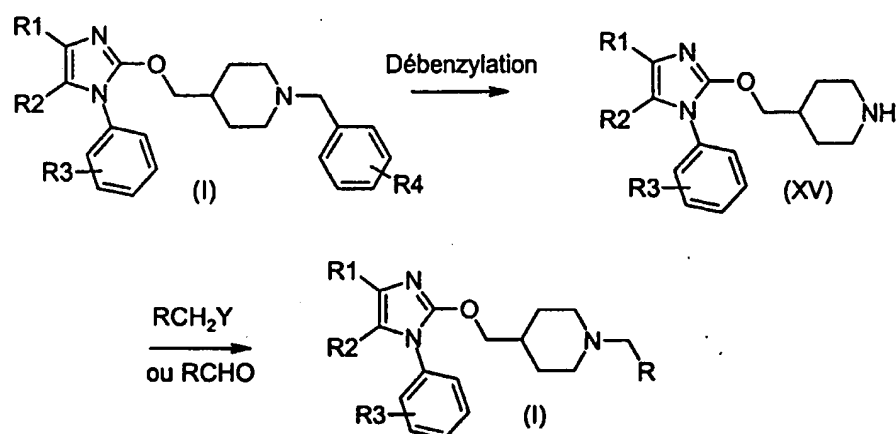
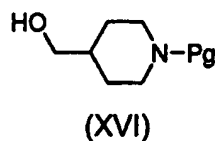


Schéma 4

- 5 Il est également possible de synthétiser le composé de formule (XV) par réaction d'un composé de formule (VII) avec un composé de formule (XVI),



- 10 dans laquelle Pg représente un groupe protecteur tel que par exemple un 1-*tert*butoxycarbonyle, dans les conditions analogues à celle de la dernière étape du schéma 1. Ce groupe protecteur est ensuite clivé par exemple par action de l'acide trifluoroacétique (TFA) dans le dichlorométhane pour conduire à ce composé (XV) mais sous forme de sel de TFA.

15

D'autre part, dans le cas de composés de formule (I) où R3 et/ou R4 sont des groupes fonctionnels, pouvant être substitués, oxydés, réduits, alkylés ou désalkylés, ces réactions de transformation fonctionnelle peuvent être réalisées par des méthodes classiques connues de l'homme du métier pour donner

20 d'autres composés de formule (I).

Les composés de départ, notamment les composés de formule (II), (IV), (VIII), (IX), RCHO ou RCH₂Y, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou peuvent être préparés par des méthodes qui y sont décrites ou qui

25 sont connues de l'homme du métier.

Les composés de formule (V), (VI), (VII), (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV) et (XV) dans laquelle R1, R2, R3 et R4 sont tels que définis pour les composés de formules (I), sont nouveaux et font également partie de l'invention. Ils sont utiles comme intermédiaires de synthèse pour préparer les composés de formule (I).

5

Les exemples suivants illustrent les procédés et techniques mises en oeuvre pour la préparation de cette invention, sans toutefois limiter l'étendue de la revendication. Les micro-analyses élémentaires et les spectres RMN, IR ou de masse confirment les structures des composés obtenus.

10

Exemple 1 : Préparation de l'iodure de N-phényl-S-méthyl-isothiouronium
(formule III; selon schéma 1)

30 g de phénylthiourée sont mis en suspension dans 500 mL d'acétone. On
5 ajoute 12,3 mL d'iodométhane en contrôlant l'exothermicité, et agite durant 15
heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré et le filtrat est
repris par 100 mL d'éther éthylique. le précipité formé est essoré et lavé deux
fois avec 50 mL d'un mélange 1/1 d'éther éthylique et d'acétone, puis séché
sous vide, pour conduire à 30 g d'iodure de N-phényl-S-méthyl-isothiouronium
10 (PF = 141°C).

Exemple 2 : Préparation de 2-méthylthio-1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-
imidazole
(formule VI; selon schéma 1)

15 On ajoute successivement dans 500 mL d'isopropanol, 10 g d'iodure de N-
phényl-S-méthyl-isothiouronium, 6 g d'hydrogénocarbonate de sodium et 5 mL
de 1-bromo-3,3,3-trifluoroacétone, et chauffe à 70-80°C durant 15 heures. Après
concentration à sec, on reprend par 200 mL d'eau et épuise la phase aqueuse à
20 l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées successivement à
l'eau et à la saumure avant d'être séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et
concentrées à sec. On reprend alors le brut réactionnel dans 50 mL de toluène,
et additionne 0,15 g d'acide paratoluènesulfonique (APTS), puis porte au reflux
durant 5 heures. Après retour à température ambiante, on neutralise au moyen
25 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, et épuise la
phase aqueuse à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées
successivement à l'eau et à la saumure avant d'être séchées sur sulfate de
magnésium, filtrées et concentrées à sec. On purifie par chromatographie flash
sur gel de silice en éluant avec un mélange 85/15 d'heptane et d'acétate
30 d'éthyle, pour isoler 4g de composé attendu.

Exemple 3 : Préparation de 2-mésyl-1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-imidazole
(formule VII; selon schéma 1)

35 Dans 85 mL de chloroforme, on ajoute successivement, 3,9 g de 2-méthylthio-1-
phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-imidazole, 28 g d'Oxone®, et 15 g d'alumine
(préalablement hydratée avec 3 mL d'eau). On porte le mélange réactionnel à
60°C durant 20 heures, puis le filtre à chaud, et lave deux fois le précipité avec

40 mL de chloroforme chaud. Le filtrat est concentré à sec puis trituré dans l'éther diisopropylique, essoré et séché sous vide, pour conduire à 3,35 g de composé attendu.

- 5 Exemple 4 : Préparation de 4-[[[1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-[(3-méthoxyphényl)méthyl]pipéridine

Formule (I); R1=CF₃, R2=R3=H, R = phényle, R4= 3-OCH₃, selon schéma 1

- 10 Sous atmosphère d'azote, on place 0,69 g d'hydruure de sodium (en dispersion à 60% dans l'huile), et additionne 20 mL de diméthylformamide (DMF) anhydre, puis 3,53 g de 4-hydroxyméthyl-1-[(3-méthoxyphényl)méthyl]pipéridine en solution dans 25 mL de DMF anhydre. On porte le mélange réactionnel à 50°C jusqu'à complétion du dégagement d'hydrogène, puis refroidit au bain de glace
15 avant d'ajouter 3,35 g de 2-mésyl-1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-imidazole en solution dans 25 mL de DMF anhydre. Après une heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 150 mL d'eau. La phase aqueuse est épuisée à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées successivement à l'eau et à la saumure avant d'être séchées sur
20 sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec. On purifie par chromatographie flash sur gel de silice en éluant avec un mélange 95/5 de dichlorométhane et de méthanol, pour isoler 4,4 g de composé attendu.

- Exemple 5 : Préparation de 4-éthylcarboxylate-2-méthylthio-1-phényl-1H-imidazole
25 (formule X; selon schéma 2)

- Dans 1,25 L d'isopropanol, on mélange 25 g d'iodure de N-phényl-S-méthyl-isothiouronium, 15 g d'hydrogénocarbonate de sodium et 13,4 mL de
30 bromopyruvate d'éthyle, et porte le mélange réactionnel à 80°C durant 20 heures. Après concentration à sec, on reprend par 250 mL d'eau et épuise la phase aqueuse par extractions successives à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées successivement à l'eau et à la saumure avant d'être séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec. On
35 purifie par chromatographie flash sur gel de silice en éluant avec un mélange 75/25 d'heptane et d'acétate d'éthyle, pour isoler 12,5 g de composé attendu (PF = 55°C).

Exemple 6 : Préparation de 4-hydroxyméthyl-2-méthylthio-1-phényl-1*H*-imidazole (formule XI; selon schéma 2)

Sous atmosphère d'azote, on recouvre 2 g d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium par 100 mL de THF anhydre, et refroidit le mélange à -15°C. On coule lentement 12,5 g de 4-éthylcarboxylate-2-méthylthio-1-phényl-1*H*-imidazole, préalablement solubilisés dans 140 mL de THF anhydre, et agite à température ambiante durant 1,5 heure. On refroidit le mélange réactionnel à 0°C et additionne successivement 2 mL d'eau, 2 mL de soude aqueuse à 15%, puis trois fois 2 mL d'eau. On agite à température ambiante durant 15 heures et empâte avec de la cellite. Après concentration à sec, on dépose cette pâte sur un gel de silice et élue avec un gradient de méthanol (de 0 à 2,5%) dans le dichlorométhane, pour conduire à 5,6 g de composé attendu (PF = 122°C).

Exemple 7 : Préparation de 4-hydroxyméthyl-2-mésyl-1-phényl-1*H*-imidazole (formule XII; selon schéma 2)

Dans 73 mL de chloroforme, on ajoute successivement, 3,22 g de 4-hydroxyméthyl-2-méthylthio-1-phényl-1*H*-imidazole, 27 g d'Oxone®, et 14,6 g d'alumine (préalablement hydratée avec 2,9 mL d'eau). On porte le mélange réactionnel à 50°C durant 16 heures, puis le filtre à chaud, et lave deux fois le précipité avec 20 mL d'un mélange 9/1 de THF et de méthanol. Le filtrat est concentré à sec puis purifié par chromatographie flash sur gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle pour conduire à 2,13 g de composé attendu.

Exemple 8 : Préparation de 4-formyl-2-mésyl-1-phényl-1*H*-imidazole (formule XIII; selon schéma 2)

A 2,13 g de 4-hydroxyméthyl-2-mésyl-1-phényl-1*H*-imidazole, en solution dans 42 mL de dichlorométhane, on ajoute 0,74 g d'oxyde de manganèse activé, et porte au reflux durant 1 heure. On ajoute à nouveau 0,74 g d'oxyde de manganèse activé, et porte au reflux durant 1 heure. Cette addition est répétée cinq fois. Après filtration et concentration, on purifie par chromatographie flash sur gel de silice en éluant avec un mélange 1/1 de cyclohexane et de l'acétate d'éthyle pour conduire à 1,8 g de composé attendu.

Exemple 9 : Préparation de 4-(difluorométhyl)-2-mésyl-1-phényl-1*H*-imidazole (formule XIV; selon schéma 2)

5 A 2,32 g de 4-formyl-2-mésyl-1-phényl-1*H*-imidazole, solubilisés dans 110 mL de dichlorométhane, on ajoute, sous atmosphère d'azote, 3,7 mL de trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST) en solution dans 20 mL de dichlorométhane. Après trois heures d'agitation à température ambiante, on additionne à nouveau 3,7 mL de DAST en solution dans 20 mL de dichlorométhane, et poursuit l'agitation trois autres heures. On jette le milieu réactionnel sur un mélange de glace et
10 d'hydrogénocarbonate de sodium et épuise la phase aqueuse par extractions successives au dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées successivement à l'eau et à la saumure avant d'être séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec. On purifie par chromatographie flash sur gel de silice en éluant avec un gradient d'acétate d'éthyle (de 0 à 20%) dans
15 le cyclohexane, pour isoler 2. g de composé attendu.

Exemple 10 : Préparation de 4-[[[4-(difluorométhyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine

20 Formule (I), R1=CF₂H, R = phényle, R2=R3=R4=H; selon schéma 2

Sous atmosphère d'azote, on place 16 mg d'hydrure de sodium (en dispersion à 95% dans l'huile), et additionne 1 mL de diméthylformamide (DMF) anhydre, puis 0,13 g de 4-hydroxyméthyl-1-(phénylméthyl)pipéridine en solution dans 2 mL de
25 DMF anhydre. On porte le mélange réactionnel à 60°C jusqu'à complétion du dégagement d'hydrogène, puis refroidit au bain de glace avant d'ajouter 0,12 g de 4-(difluorométhyl)-2-mésyl-1-phényl-1*H*-imidazole en solution dans 3 mL de DMF anhydre. Après 2 heures d'agitation à 45°C, le milieu réactionnel est hydrolysé avec 30 mL d'eau. La phase aqueuse est épuisée par extractions
30 successives à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées successivement à l'eau et à la saumure avant d'être séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec. On purifie par chromatographie flash sur gel de silice en éluant avec un gradient (0 à 5%) de méthanol dans le dichlorométhane, pour isoler 0,11 g de composé attendu.

35

Exemple 11 : Préparation de 4-[[[5-chloro-1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-[(3-méthoxyphényl)méthyl]pipéridine

Formule (I), R1=CF₃, R2=Cl, R3=H; R = phényle, R4=3-OCH₃, selon schéma 3

5 A 1,6 g de 4-[[[1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-[(3-méthoxyphényl)méthyl]pipéridine, en solution dans 20 mL de THF anhydre, on ajoute sous azote 2,16 g de N-chlorosuccinimide (NCS), et chauffe le milieu réactionnel à 60°C durant 6 heures. On jette alors le milieu réactionnel sur un
10 mélange de glace et d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. On épuise la phase aqueuse par extractions successives avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont concentrées à sec et reprises par de l'éther éthylique, ce qui entraîne la précipitation de la succinimide, qui est éliminée par plusieurs filtrations successives. Après
15 concentration, le brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice, en éluant avec un gradient de méthanol (de 0 à 2,5%) dans le dichlorométhane, pour fournir 0,73 g de composé attendu.

Exemple 12 : Préparation de 3-[[4-[[[5-chloro-1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol
20

Formule (I), R1=CF₃, R2=Cl, R3=H; R = phényle, R4=3-OH

On solubilise 0,9 g de 4-[[[5-chloro-1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-[(3-méthoxyphényl)méthyl]pipéridine dans 20 mL de
25 dichlorométhane (DCM), et ajoute 3,75 mL d'acide chlorhydrique 3,5N dans l'isopropanol. Après concentration à sec, on reprend par 20 mL de DCM et refroidit à -78°C, sous atmosphère d'azote. On coule ensuite 0,53 mL de tribromure de bore, et agite 0,25 heure à -78°C, avant de revenir à -15°C durant
30 1,75 heures. On jette alors le mélange réactionnel sur un mélange de glace et d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. On épuise la phase aqueuse par extractions successives avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées deux fois à l'eau puis à la saumure avant d'être séchées sur sulfate de magnésium. Après concentration à sec, le brut
35 réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice, en éluant avec un gradient (de 0 à 5%) de méthanol dans le dichlorométhane, pour fournir 0,63 g de composé attendu, sous forme de mousse amorphe beige.

Exemple 13 : Préparation de 1-phényl-4-trifluorométhyl-2-[[1-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]pipéridin-4-yl]méthoxy]-1*H*-imidazole

6,55g de N-*tert*-butoxycarbonyl-4-hydroxyméthylpipéridine sont placés sous
5 atmosphère inerte dans 30ml de diméthylformamide. 0,79g de NaH dans 30ml
de diméthylformamide sont alors ajoutés. On chauffe le milieu réactionnel à 60°C
pendant 45min, puis on le refroidit à 0°C avant d'ajouter 6,8g de 2-
méthylsulfonyl-1-phényl-4-trifluorométhyl-1*H*-imidazole dans 60ml de
diméthylformamide. Le mélange est ensuite agité à température ambiante
10 pendant 1h30. Le milieu réactionnel est alors jeté sur de la glace. On extrait à
l'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques deux fois à l'eau puis une fois
avec une solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de
magnésium et concentration à sec, le mélange brut est chromatographié sur gel
de silice en éluant avec un gradient d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane de
15 0% à 25%. On obtient 8,9g de 1-phényl-4-trifluorométhyl-2-[[1-[(1,1-
diméthyléthoxy)carbonyl]pipéridin-4-yl]méthoxy]-1*H*-imidazole.

Exemple 14 : Préparation de triflate du 1-phényl-4-trifluorométhyl-2-[(pipéridin-4-yl)méthoxy]-1*H*-imidazole

20 8,5g de 1-phényl-4-trifluorométhyl-2-[[1-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]pipéridin-
4-yl]méthoxy]-1*H*-imidazole sont placés dans 200ml de dichlorométhane à 0°C
sous atmosphère inerte. On ajoute doucement 25ml d'acide trifluoroacétique.
L'agitation à 0°C est maintenue pendant 2h. On concentre à sec et on reprend le
25 milieu par du toluène. Puis on concentre de nouveau à sec. L'opération est
renouvelée trois fois. On obtient 10,2g du triflate du 1-phényl-4-trifluorométhyl-2-
[(pipéridin-4-yl)méthoxy]-1*H*-imidazole.

Exemple 15 : Préparation de 1-phényl-4-trifluorométhyl-2-[[1-(2-
30 fluorophénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthoxy]-1*H*-imidazole

Formule (I), R1=CF₃, R2=H, R3=H; R = phényle, R4=2-F

0,15g du triflate du 1-phényl-4-trifluorométhyl-2-[(pipéridin-4-yl)méthoxy]-1*H*-
35 imidazole sont placés dans 4ml de dichloroéthane. 0,36g de
triacétoxyborohydrure de sodium sont ajoutés ainsi que 0,25ml de 2-
fluorobenzaldéhyde. Le milieu réactionnel est agité pendant 18h. Puis 1ml de
méthanol et 2ml d'eau sont additionnés. Le mélange est vigoureusement agité

pendant 30min. La suite des opérations est effectuée par un GILSON 215. La solution est tout d'abord déposée sur une cartouche contenant 4,5g de DOWEX50W X 2. Après un premier lavage avec 6ml de tétrahydrofurane, la cartouche est lavée avec deux fois 6ml d'eau, puis avec deux fois 6ml de méthanol afin d'éliminer toute trace d'aldéhyde et de produits non basiques. Pour terminer, on lave la cartouche avec deux fois 5ml d'ammoniaque 2M dans le méthanol au-dessus d'un tube vide. Ce tube est ensuite placé dans un Speedvac pour évaporer le méthanol. On récupère après concentration à sec 0,13g de 1-phényl-4-trifluorométhyl-2-[[1-(2-fluorophénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthoxy]-1H-imidazole.

Exemple 16 : Préparation de pamoate du 1-phényl-4-trifluorométhyl-2-[[1-(2-fluorophénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthoxy]-1H-imidazole

0,13g de 1-phényl-4-trifluorométhyl-2-[[1-(2-fluorophénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthoxy]-1H-imidazole est dissous dans 1ml d'acétone. On ajoute 0,11g d'acide pamoïque dissous dans 2,2ml de diméthylformamide. On concentre à sec et on reprend avec environ 4ml d'eau. Après avoir trituré l'ensemble, on filtre le solide obtenu et on le sèche. On obtient 0,234g de pamoate du 1-phényl-4-trifluorométhyl-2-[[1-(2-fluorophénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthoxy]-1H-imidazole.

Exemple 17 : Préparation de 6-formyl-2-méthoxypyridine

7 g (37,2 mmol) de 6-bromo-2-méthoxypyridine sont placés sous atmosphère inerte et à -78°C dans 150 ml de THF anhydre. 15,6 ml (39,1 mmol) de n-Butyllithium 2,5M dans l'hexane sont additionnés. Le mélange est agité 5 min puis 3,18 ml (40,9 mmol) de DMF anhydre sont ajoutés. On agite la solution 30 min à -78°C puis le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%. Après extraction à l'acétate d'éthyle jusqu'à épuisement de la phase aqueuse, les phases organiques sont rassemblées, lavées quatre fois avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le brut obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 95/5. On obtient 3,4 g de produit attendu sous forme d'huile incolore.

Exemple 18 : Préparation de 6-formyl-2-pyridinone

0,75 g (5,46 mmol) de 2-formyl-6-méthoxypyridine sont placés dans 7 ml de dichlorométhane. 1,56 ml (10,9 mmol) d'iodure de triméthylsilyle sont ajoutés. Le
5 mélange est agité à reflux pendant 2h. Après refroidissement de la solution, on ajoute du thiosulfate de sodium solide jusqu'à décoloration de la solution. Puis 2 g de silice sont ajoutés ainsi que 30 ml de méthanol. Après concentration à sec, le solide obtenu est déposé sur gel de silice et élué avec un mélange
10 dichlorométhane/méthanol 98/2. On obtient 190 mg de produit attendu sous forme de solide jaune.

Exemple 19 : Préparation de 4-(bromométhyl)benzène sulfonamide

2 g (7,4 mmol) de chlorure de 4-(bromométhyl)benzène sulfonyle sont placés
15 sous atmosphère inerte dans 5 ml de dioxane et à -40°C . 30 ml (15 mmol) d'ammoniaque 2M dans le dioxane sont additionnés rapidement. On laisse le milieu revenir à température ambiante. Le mélange est alors filtré sur célite et rincé abondamment au THF. Après concentration du filtrat, le brut obtenu est
20 déposé sous forme solide sur gel de silice et élué avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 1,14 g de produit attendu.

Exemple 20 : Préparation de chlorure de 3-(bromométhyl)benzène sulfonyle

25 6,27 g (35 mmol) de N-bromosuccinimide sont placés sous atmosphère inerte dans 40 ml de CCl_4 . Puis 6,72 g (35 mmol) de chlorure de m-toluène sulfonyle sont additionnés suivis de 0,67 g (2,76 mmol) de peroxyde de benzoyle. Le mélange est agité à 80°C pendant 2h. Le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est concentré. On prépare un dépôt solide qu'on dépose sur gel de silice en
30 éluant avec du toluène. Le solide obtenu est ensuite trituré dans le pentane et cristallise. On obtient 0,77 g de produit attendu.

Exemple 21 : Préparation de 3-(bromométhyl)benzène sulfonamide

35 0,77 g (2,85 mmol) de chlorure de 4-(bromométhyl)benzène sulfonyle sont placés sous atmosphère inerte dans 17 ml de dioxane et à -40°C . 11,5 ml (5,7 mmol) d'ammoniaque 2M dans le dioxane sont additionnés rapidement. 30 ml de dioxane sont rajoutés et on laisse le milieu revenir à température ambiante. Le

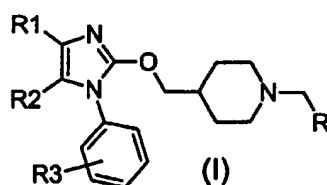
mélange est alors filtré sur célite et rincé abondamment au THF. Après concentration du filtrat, le brut obtenu est déposé sous forme solide sur gel de silice et élué avec du dichlorométhane puis avec un mélange dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 0,37 g de produit attendu.

5

Les composés décrits dans les tableaux suivants ont été préparés selon les méthodes décrites précédemment.

Tableau 1

10



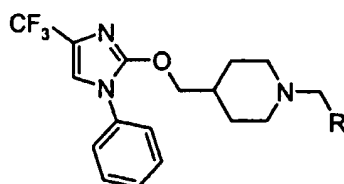
R = Ph

entrée	R1	R2	R3	R4	sel	PF (°C)
1	CF ₃	H	H	H	fumarate	170
2	CF ₃	H	H	3-OCH ₃	chlorhydrate	171
3	CF ₃	H	H	3-OH	chlorhydrate	196
4	CF ₃	H	2-F	H	chlorhydrate	173
5	CF ₃	H	2-F	3-OCH ₃	chlorhydrate	155
6	CF ₃	H	2-F	3-OH	chlorhydrate	190
7	CF ₃	H	3-OCH ₃	3-OCH ₃	chlorhydrate	150
8	CF ₃	H	3-OH	3-OH	chlorhydrate	222
9	CF ₃	H	3-OCH ₃	H	chlorhydrate	151
10	CF ₃	H	3-OH	H	chlorhydrate	200
11	CF ₃	Cl	H	3-OH	fumarate	130
12	CF ₃	Cl	2-F	3-OH	chlorhydrate	177
13	CF ₃	Cl	2-F	H	chlorhydrate	132
14	CF ₃	Cl	3-OH	H	-	-
15	CF ₃	Cl	3-OH	3-OH	-	-
16	C ₂ F ₅	H	H	H	chlorhydrate	166
17	CF ₂ H	H	H	H	fumarate	150
18	CF ₃	Cl	H	3-OCH ₃	-	-
19	CF ₃	H	H	3-O(CH ₂) ₂ NH ₂	pamoate	167

R = Ph

entrée	R1	R2	R3	R4	sel	PF (°C)
20	CF ₂ H	H	2-F	H	fumarate	158
21	CF ₂ H	H	H	3-OH	fumarate	135
22	CF ₃	Cl	H	H	chlorhydrate	179
23	CF ₃	CH ₃	H	H	chlorhydrate	190
24	CF ₃	H	2-OH	H	-	155
25	CF ₂ H	H	2-F	3-OH	fumarate	167
26	CF ₂ H	H	2-CH ₃	H	fumarate	192
27	CF ₃	H	H	2-F	pamoate	141-147
28	CF ₃	H	H	4-F	pamoate	141-147
29	CF ₃	H	H	2-NO ₂ , 5-OH	pamoate	145
30	CF ₃	H	H	3,5- CH ₃ , 4-OH	pamoate	156
31	CF ₃	H	H	3,5- CH ₃	pamoate	148
32	CF ₃	H	H	2,5- CH ₃	pamoate	144
33	CF ₃	H	H	3- CH ₃	pamoate	142
34	CF ₃	H	H	3-Cl	pamoate	137
35	CF ₃	H	H	2,5-F	pamoate	140
36	CF ₃	H	H	2-OH	pamoate	140
37	CF ₃	H	H	4-OH	pamoate	141
38	CF ₃	H	2- CH ₃ , 5-OH	H	fumarate	124
39	CF ₂ H	H	2-Cl	H	pamoate	157
40	CF ₃	H	H	2-SO ₂ NH ₂	pamoate	130
41	CF ₃	H	H	3-SO ₂ NH ₂	-	130
42	CF ₃	H	H	4-SO ₂ NH ₂	-	130

Tableau 2



entrée	R	sel	PF(°C)
43		pamoate	140
44		pamoate	135
45		pamoate	137
46		pamoate	153
47		pamoate	151
48		pamoate	138
49		pamoate	141
50		pamoate	128
51		pamoate	145
52		pamoate	145
53		pamoate	129
54		pamoate	165

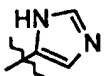
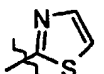
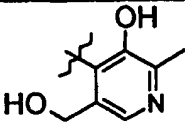
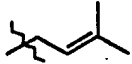
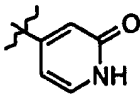
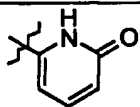
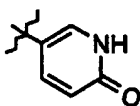
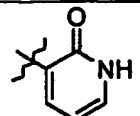
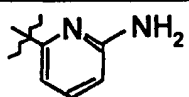
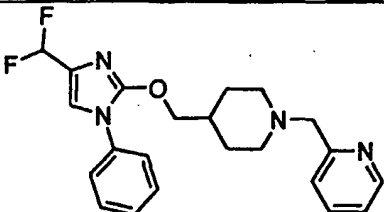
entrée	R	sel	PF(°C)
55		pamoate	166
56		pamoate	123
57		pamoate	167
58		pamoate	140
59		pamoate	192
60		pamoate	147
61		pamoate	170
62		pamoate	166
63		pamoate	133

Tableau 3

entrée	composé	sel	PF(°C)
64		chlorhydrate	155

Les composés de l'invention, de formule (I), ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

- 5 Ils ont en particulier été testés quant à leurs effets inhibiteurs de la liaison de la [3 H]-N-méthyl-scopolamine avec les récepteurs muscariniques de type M_3 humains transfectés dans des cellules CHO (chinese hamster ovarian cells) (Buckley et al., Mol. Pharmacol. 35 : 469-476, 1989).
- Des membranes de cellules CHO, en solution dans un tampon TRIS-HCl 10mM, EDTA 2 mM pH 7,2, exprimant le sous-type de récepteur muscarinique humain M_3 ont été fournis par la société Receptor Biology (Baltimore, USA).
- 10 10 à 30 μ g de membranes ont été incubées dans un tampon phosphate, pH 7,4 (Sigma, St Louis, MO) en présence de 0,5 nM de [3 H]N-méthyl-scopolamine (NEN-Dupont, les Ulis, France), et d'un composé de l'invention, dans un volume
- 15 total de 1 mL. La non-spécificité de la liaison a été déterminée par 0,5 μ M d'atropine (Sigma, St Louis, Mo). L'incubation (60 min à 25°C) a été stoppée par une filtration rapide sur filtres Whatmann GF/B par un dispositif de filtration Brandel. Les filtres ont été lavés trois fois par 4 mL de tampon phosphate froid, séchés et la radioactivité a été mesurée par scintillation liquide (scintillant Ultima
- 20 Gold). La concentration de composé déplaçant de 50% la liaison spécifique (IC_{50}) a été utilisée pour calculer les valeurs de K_i selon l'équation de Cheng-Prusoff. L'efficacité de chaque produit étudié est exprimée par le logarithme négatif de leur K_i (pK_i).
- 25 Les pK_i des composés de l'invention vis-à-vis des récepteurs M_3 sont supérieurs à 5 et en particulier ils se situent entre 7 et 10.

Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à leurs effets antagonistes vis-à-vis des contractions du détrusor de lapin femelle, médiées par les récepteurs M_3 .

- 30 Des lapins femelles (Néo-Zélandais, 3-4Kg ; fournisseur ESD) âgés de 20 semaines environ ont été sacrifiés par dislocation cervicale puis exsanguinés. Après ouverture de l'abdomen, les vessies ont été prélevées puis mises rapidement dans une solution de Krebs bicarbonatée de composition (mM) :
- 35 NaCl : 114 ; KCl : 4,7 ; $CaCl_2$: 2,5 ; $MgSO_4$: 1,2 ; KH_2PO_4 : 1,2 ; $NaHCO_3$: 25 ; acide ascorbique : 1,1 ; glucose : 11,7. Du propranolol (1 μ M), du méthylsergide (1 μ M), de l'ondansetron (1 μ M), du GR113808 (1 μ M) ont été ajoutés au Krebs afin d'inhiber respectivement les récepteurs α -adrénergiques et les différents

sous-types de récepteurs sérotoninergiques 5-HT₁/5-HT₂, 5-HT₃ et 5-HT₄. Les vessies ont été nettoyées, dégraissées puis chaque face a été découpée en deux lambeaux longitudinaux d'environ 4 mm de large et 15 mm de long.

Les tissus ont été ensuite placés dans des cuves de 20 mL thermostatées à 37°C sous aération carbogène (95 % O₂, 5% CO₂) et ont été soumis à une tension basale de 1g.

La tension a été mesurée par l'intermédiaire de jauges isométriques (Hugo Sacks, type 351) reliées à des coupleurs (Gould) qui transforment et amplifient les réponses qui seront tracées sur des enregistreurs potentiométriques 4 pistes (Gould) et reliées à un système d'acquisition de données (Jad, Notocord). Un temps d'équilibration d'environ 45 minutes a été observé pendant lequel le Krebs est renouvelé et la tension basale rectifiée.

Après une période d'équilibration de 30 minutes, une contraction initiale au carbachol (1µM), puissant agoniste muscarinique, a été réalisée. Les tissus ont été ensuite rincés abondamment puis après une nouvelle période d'équilibration de 30 minutes, les tissus ont été incubés 30 minutes en présence ou non d'un composé de l'invention à étudier (concentration 0,1 ou 1 µM) avant la réalisation d'une gamme concentration-réponse au carbachol par intervalle d'une demie unité de logarithme.

Les concentrations produisant la moitié de l'effet maximal (EC₅₀ (µM)) ont été calculées pour chaque gamme (absence ou présence du composé à étudier), puis la puissance du composé à déplacer la courbe de réponse au carbachol a été déterminée par un calcul de l'affinité de l'antagoniste (pK_b ou pA₂ apparent) selon la méthode de Furchgott (Handbook of Experimental Pharmacology, 1972, 283-335).

Les pK_b des composés de l'invention se situent entre 7 et 10.

Les composés de l'invention ont également été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs 5-HT₄ dans le striatum de cobaye, selon la méthode décrite par Grossman et coll., dans Br. J. Pharmacol., 109, 618-624 (1993).

On euthanasie des cobayes (Hartley, Charles River) de 300 à 400 g et on prélève leur cerveau. On excise les striata et on les congèle à -80°C. Le jour de l'expérience, on décongèle le tissu à +4°C dans 33 volumes de tampon Hépès-NaOH 50 mM (pH=7,4 à 20°C) et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron®. On centrifuge l'homogénat pendant 10 minutes à 48000xg, on

5 récupère le culot, on le remet en suspension et on le centrifuge de nouveau dans les mêmes conditions. On suspend le culot final dans du tampon Hépès-NaOH (30 mg de tissu frais/mL). Cette suspension membranaire est utilisée telle quelle. On incube 100 μ L de la suspension membranaire à 0°C pendant 120 minutes, en présence de 0,1 nM de [3 H]GR113808 (activité spécifique : 80-85 Ci/mmol), dans un volume final de 1 mL de tampon Hépès-NaOH (50 mM, pH = 7,4), en l'absence ou en présence du composé à tester. On arrête l'incubation par filtration sur filtres Whatman GF/B®, préalablement traités avec de la polyéthylèneimine 0,1 %, on rince chaque tube par 4mL de tampon à 0°C et on
10 filtre de nouveau. On mesure la radioactivité retenue sur les filtres, par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de sérotonine 30 μ M.

La liaison spécifique représente 90 % de la radioactivité totale récupérée sur le filtre.

15

Pour chaque concentration de composé étudié, on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique du [3 H]GR118808 puis la concentration du composé testé qui inhibe 50 % de la liaison spécifique (CI_{50}).

20 Les CI_{50} des composés de l'invention se situent entre 0,1 et 350 nM.

Enfin, les composés de l'invention ont été étudiés quant à leurs effets antagonistes vis-à-vis des récepteurs 5-HT₄ dans l'oesophage de rat.

On utilise des rats mâles Sprague-Dawley pesant de 300 à 450 g. On prélève
25 rapidement un fragment d'environ 1,5 cm de la partie terminale de l'oesophage, on élimine la couche musculaire, on ouvre longitudinalement la tunique muqueuse musculaire interne, on la monte dans une cuve à organe isolé contenant une solution de Krebs-Henseleit à 32°C oxygénée par un courant carbogène (95 % O₂ et 5% CO₂), et on la connecte à un transducteur
30 isométrique sous une tension basale de 0,5 g.

Les composés sont étudiés à une concentration de 1 μ M. On mesure leur capacité à déplacer la relaxation introduite par la 5-HT (à des concentrations de 0,1 nM) du tissu oesophagien précontracté à la substance P 1 μ M.

35 Les composés de l'invention sont actifs dans ce test.

Les résultats des tests biologiques montrent que les composés de l'invention sont des antagonistes des récepteurs muscariniques M_3 et sérotoninergiques 5-HT₄.

- 5 Ainsi la présente invention a également pour objet un médicament caractérisé en ce qu'il comprend au moins un composé de l'invention tels que ceux décrits ci-dessus.

- 10 L'implication de l'isoforme 2D6 des cytochromes humains (CYP2D6) dans le métabolisme microsomal des composés de l'invention a été évaluée après détermination de la biotransformation des composés en l'absence ou présence d'un inhibiteur spécifique du CYP2D6 après incubation avec des microsomes humains.

- 15 Les composés de l'invention sont incubés à la concentration de 1 μ M (dans du tampon phosphate, pH7,4) avec des microsomes humains (pool de biopsies humaines, 6 donneurs, 0,5, 1 ou 2 mg de protéines / mL) en présence d'un système régénérateur d'équivalents réduits (NADP, 3mM ; MgSO₄, 10mM ; G-6-P, 60mM, UDPGA, 8,6mM) à 37°C et en présence ou non de quinidine (3 μ M) (d'après : M.BOURIE, V.MEUNIER, Y.BERGER, G.FABRE, Cytochrome P450
20 isoform inhibitors as a tool for the investigation of metabolic reactions catalysed by human liver microsomes, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1995, Vol. 277, n°1, p321-336.) dans un volume total de 1mL. Une aliquote du milieu d'incubation (100 μ l) est prélevée à différents temps compris entre 0 et 20 minutes après le début de l'incubation ; la réaction est stoppée par
25 l'addition de 100 μ L d'acétonitrile. Après centrifugation et reprise, le surnageant est ensuite analysé en LC/MS. Le composé inchangé est dosé en utilisant une gamme d'étalonnage externe traitée dans les mêmes conditions que les incubations.

- 30 Les résultats sont exprimés en pourcentage d'implication du CYP2D6 dans la biotransformation des composés.

L'implication du CYP2D6 humain dans le métabolisme oxydatif microsomal des composés de l'invention est faible.

- 35 Ils peuvent donc être utilisés dans le traitement des pathologies où un antagoniste des récepteurs 5-HT₄ et M_3 apporte un bénéfice thérapeutique. Par exemple, ils peuvent être utilisés dans le traitement du syndrome du colon irritable, des troubles de la mémoire, de l'obstruction des voies aériennes et des instabilités vésicales, en particulier l'incontinence urinaire d'urgence.

L'utilisation des composés selon l'invention pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les pathologies ci-dessus mentionnées fait partie intégrante de l'invention.

- 5 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant en tant que principe actif, un composé selon l'invention.

- 10 Ainsi, ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel, N-oxyde ou hydrate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un ou plusieurs excipients pharmaceutiques convenables.

- 15 Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

- Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de
20 formule (I) ci-dessus son sel ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale
25 telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale ou vaginale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon
30 l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

- Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,1 mg et 50 mg par kg de poids du corps et par jour. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyenne, il peut y avoir des
35 cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

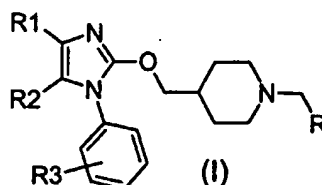
Chaque dose unitaire peut contenir de 0,1 à 1000 mg, de préférence de 0,1 à 500 mg, de principe actif en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 0,5 à 2500 mg.

Par exemple, lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un excipient pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé ~~de~~ d'autres matières. Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide ou fusion à chaud.

Selon un deuxième exemple, on obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylène glycol ou le butylène glycol.

La présente invention selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration d'un composé selon l'invention ou un de ses sels, N-oxydes ou hydrates.

Revendications**1. Composé de formule (I) :**

5

dans laquelle, R1 est un groupe de formule $C_nH_xF_y$ où

$n = 1$ ou 2 , $x = 0$ à 3 , $y = 1$ à 5 et $x+y = 2n+1$ et

R2 représente un hydrogène, un groupe C_{1-4} alkyle ou un atome d'halogène,

10 R représente un groupe C_{2-4} alkényle, phényle, naphtyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, pyridyle, imidazolyle ou thiazolyle, éventuellement substitué par un, deux ou trois groupes R4 ;

R3, présent une, deux ou trois fois sur le phényle, et R4 représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un atome

15 d'halogène, un groupe C_{1-4} alkyle, hydroxy, C_{1-4} alcoxy, cyano, nitro, perfluoro- C_{1-2} alkyle, amino, $O-(C_{1-2} \text{ alkyl})-NH_2$, SO_2NH_2 ou hydroxyméthyle, et ses sels, N-oxydes et hydrates.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- 20
- * R2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène et/ou
 - * R3 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un hydroxy ou un groupe C_{1-4} alcoxy et/ou
 - * R4 représente un atome d'hydrogène, un hydroxy, un C_{1-4} alkyle ou un groupe C_{1-4} alcoxy.

25

3. Composé selon revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que :

- * R1 représente un groupe CF_3 , C_2F_5 ou CF_2H .

4. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il consiste en le :

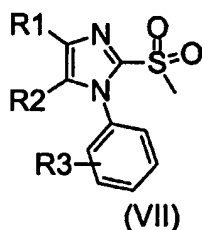
- 30
- 1-(phénylméthyl)-4-[[[1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridine;
 - 1-[(3-méthoxyphényl)méthyl]-4-[[[1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1H-imidazol-2-yl]oxy]méthyl] pipéridine;

- 3-[[4-[[[1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 4-[[[1-(2-fluorophényl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 5 4-[[[1-(2-fluorophényl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-[(3-méthoxyphényl)méthyl]pipéridine;
- 3-[[4-[[[1-(2-fluorophényl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 1 1-[(3-méthoxyphényl)méthyl]-4-[[[1-(3-méthoxyphényl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridine;
- 10 3-[2-[[1-[(3-hydroxyphényl)méthyl]pipéridin-4-yl]méthoxy]-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-1-yl]phénol;
- 4-[[[1-(3-méthoxyphényl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 15 3-[2-[[1-(phénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthoxy]-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-1-yl]phénol;
- 3-[[4-[[[5-chloro-1-phényl-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 3-[[4-[[[5-chloro-1-(2-fluorophényl)-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 20 4-[[[5-chloro-1-(2-fluorophényl)-4-trifluorométhyl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 3-[5-chloro-2-[[1-(phénylméthyl)pipéridin-4-yl]méthoxy]-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-1-yl]phénol;
- 25 3-[5-chloro-2-[[1-[(3-hydroxyphényl)méthyl]pipéridin-4-yl]méthoxy]-4-(trifluorométhyl)-1*H*-imidazol-1-yl]phénol;
- 4-[[[4-(pentafluoroéthyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 4-[[[4-(difluorométhyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 30 4-[[[4-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 3-[4-[[[4-(difluorométhyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
- 35 4-[[[5-chloro-1-phényl-4-trifluorométhyl-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
- 3-[4-[[[4-(difluorométhyl)-1-(2-fluorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl]oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;

- 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(2-fluorophénylméthyl)pipéridine;
 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(4-fluorophénylméthyl)pipéridine;
 5 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(3-méthylphénylméthyl)pipéridine;
 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(3-chlorophénylméthyl)pipéridine;
 2-[4-[[[4-(trifluorométhyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
 10 4-[4-[[[4-(trifluorométhyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]pipéridin-1-yl]méthyl]phénol;
 4-[[[4-(difluorométhyl)-1-(2-chlorophényl)-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(phénylméthyl)pipéridine;
 15 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(2-thiénylméthyl)pipéridine;
 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(3-thiénylméthyl)pipéridine;
 4-[[[4-trifluorométhyl-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(4-méthylpent-3-
 20 èn-1-yl)pipéridine; ou
 4-[[[4-(difluorométhyl)-1-phényl-1*H*-imidazol-2-yl)oxy]méthyl]-1-(2-pyridinylméthyl)pipéridine.

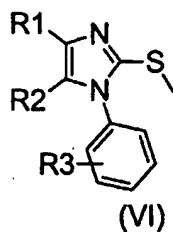
5. Composé de formule (VII)

25



dans laquelle R1, R2 et R3 sont tels que définis dans la revendication 1.

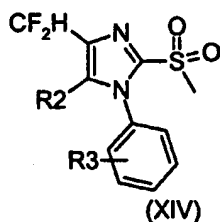
6. composé de formule (VI)



dans laquelle R1, R2 et R3 sont tels que définis dans la revendication 1.

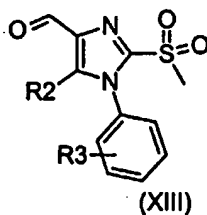
5

7. Composé de formule (XIV)



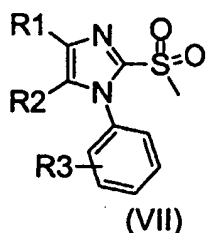
dans laquelle R2 et R3 sont tels que définis dans la revendication 1.

10 8. Composé de formule (XIII)

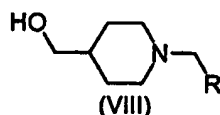


dans laquelle R2 et R3 sont tels que définis dans la revendication 1.

9. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque
15 des revendications 1 à 4 dans lequel on fait réagir un composé de formule (VII)



dans laquelle R1, R2 et R3 sont tels que définis dans la revendication 1, avec un composé de formule (VIII)



5

dans laquelle R est tel que définis dans la revendication 1.

10. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

10

11. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4 en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

15

12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3 ou 4 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter une pathologie où un antagoniste des récepteurs 5HT₄ et M₃ apporte un bénéfice thérapeutique.

20

13. Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 11 caractérisée en ce que la pathologie consiste en le traitement du syndrome du colon irritable, des troubles de la mémoire, de l'obstruction des voies aériennes et des instabilités vésicales.

25

14. Utilisation selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'instabilité vésicale est l'incontinence urinaire d'urgence.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
7 septembre 2001 (07.09.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/64631 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 401/12, A61K 31/454, A61P 43/00,
C07D 409/14, 405/14, 401/14, 417/14

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR01/00591

(22) Date de dépôt international :

28 février 2001 (28.02.2001)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

00/02596 1 mars 2000 (01.03.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : COURTE-
MANCHE, Gilles [FR/FR]; Résidence du Grand Arbre,
Bât. C, Apt. 219, 115-119, rue de Malabry, F-92350 Le
Plessis Robinson (FR). CRESPIN, Olivier [FR/FR]; 8, rue
les Châteaux Brûloirs, F-95000 Cergy (FR). PASCAL, Cé-
cile [FR/FR]; 1, résidence les Hauts de Villebon, F-91140
Villebon sur Yvette (FR).

(74) Mandataire : KUGEL, Dominique; Sanofi-Synthelabo,
174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

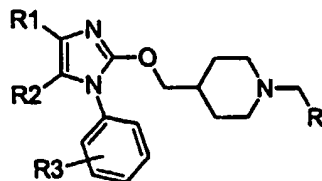
— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 28 mars 2002

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: DERIVES DE POLYFLUOROALKYLIMIDAZOLE ET LEUR UTILISATION EN TANT QU'ANTAGONISTES DES
RECEPTEUR MUSCARINIQUES M3 ET SEROTONIQUES 5-HT4

(54) Titre : DERIVES DE POLYFLUOROALKYLIMIDAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THE-
RAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I) wherein: R1 is a group of formula C_nH_xF_y wherein: n = 1 or 2, x = 0 to 3, y = 1 to 5, and x+y = 2n+1; R2 represents a hydrogen, a C₁-C₄ alkyl or a halogen atom; R represents a C₂-C₄ alkenyl, phenyl, naphthyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, pyridyl, imidazolyl or thiazolyl group optionally substituted by two or three R4 groups; R3 present once, twice or three times on the phenyl, and R4 represent independently of one another, a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁-C₄ alkyl, hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, cyano, nitro, perfluoro C₁-C₂ alkyl, amino, O-(C₁-C₂ alkyl)-NH₂, SO₂NH₂ or hydroxymethyl group; and their salts, N-oxides and hydrates. The invention has therapeutic applications.

(57) Abrégé : Composés de formule générale (I), dans laquelle R1 est un groupe de formule C_nH_xF_y où n = 1 ou 2, x = 0 à 3, y = 1 à 5 et x+y = 2n+1 et R2 représente un hydrogène, un groupe C₁₋₄ alkyle ou un atome d'halogène, R représente un groupe C₂₋₄ alkényle, phényle, naphthyle, thiényl, furyl, pyrrolyle, pyridyle, imidazolyle ou thiazolyle, éventuellement substitué par un, deux ou trois groupes R4; R3, présent une, deux ou trois fois sur le phényle, et R4 représentent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁₋₄ alkyle, hydroxy, C₁₋₄ alcoxy, cyano, nitro, perfluoro-C₁₋₂ alkyle, amino, O-(C₁₋₂alkyl)-NH₂, SO₂NH₂ ou hydroxyméthyle, ainsi que leurs sels, N-oxydes et hydrates. Application en thérapeutique.

WO 01/64631 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/00591

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/12 A61K31/454 A61P43/00 C07D409/14 C07D405/14
C07D401/14 C07D417/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 25710 A (SYNTHELABO) 27 May 1999 (1999-05-27) cited in the application page 24; claims ---	1,10-12
A	WO 98 04546 A (SYNTHELABO) 5 February 1998 (1998-02-05) page 25, line 29 - line 31 ---	1,10-12
A	FR 2 772 378 A (SYNTHELABO SA) 18 June 1999 (1999-06-18) page 14; claims -----	1,10-12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 2001

Date of mailing of the international search report

23/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/00591

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9925710	A	27-05-1999	FR 2771093 A	21-05-1999
			AU 1243399 A	07-06-1999
			EP 1032569 A	06-09-2000
			US 6200991 B	13-03-2001
			ZA 9810558 A	18-05-1999
WO 9804546	A	05-02-1998	FR 2751647 A	30-01-1998
			AU 3853097 A	20-02-1998
FR 2772378	A	18-06-1999	AU 1566499 A	05-07-1999
			WO 9931097 A	24-06-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Numéro International No

PCT/FR 01/00591

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D401/12 A61K31/454 A61P43/00 C07D409/14 C07D405/14
C07D401/14 C07D417/14

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 25710 A (SYNTHELABO) 27 mai 1999 (1999-05-27) cité dans la demande page 24; revendications ---	1,10-12
A	WO 98 04546 A (SYNTHELABO) 5 février 1998 (1998-02-05) page 25, ligne 29 - ligne 31 ---	1,10-12
A	FR 2 772 378 A (SYNTHELABO SA) 18 juin 1999 (1999-06-18) page 14; revendications -----	1,10-12



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 août 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/08/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document International No

PCT/FR 01/00591

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9925710 A	27-05-1999	FR 2771093 A	21-05-1999
		AU 1243399 A	07-06-1999
		EP 1032569 A	06-09-2000
		US 6200991 B	13-03-2001
		ZA 9810558 A	18-05-1999
WO 9804546 A	05-02-1998	FR 2751647 A	30-01-1998
		AU 3853097 A	20-02-1998
FR 2772378 A	18-06-1999	AU 1566499 A	05-07-1999
		WO 9931097 A	24-06-1999